

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 255 883

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 73 46740

(54) Médicament à base d'acide clofibrique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 15/12.**

(22) Date de dépôt **28 décembre 1973, à 12 h 19 mn.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 30 du 25-7-1975.**

(71) Déposant : Société dite : **CENTRE D'ÉTUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE,**
résidant en France.

(72) Invention de :

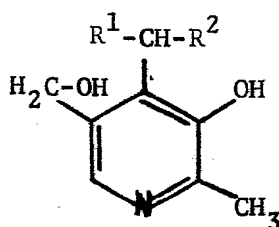
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : **Cabinet de Carsalade du Pont (A. Lourié & W. Flechner).**

La présente invention a pour objet un nouveau médicament à action hypocholestérolémiante et normolipémiante caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, une association composée d'au moins un dérivé de l'acide para-chloro-phénoxy isobutyrique ou acide clofibrique et d'au moins une substance à action vitaminique B₆.

Il est connu que l'acide para-chlorophénoxy-isobutyrique, ainsi que ses esters et ses sels, sont doués d'une bonne action hypocholestérolémiante. Parmi ceux-ci, peuvent être cités, à titre illustratif : le para-chlorophénoxyisobutyrate d'éthyle (1), le bis- α -[para-chlorophénoxy]isobutyrate d'aluminium (2), décrit dans le brevet spécial de médicament n° 5 149 M, le mono-para-chlorophénoxyisobutyrate d'aluminium (3), le mono-para-chlorophénoxyisobutyrate de bismuth (4) et le bis- α -[para-chlorophénoxy]isobutyrate de magnésium (5).

La substance à action vitaminique B₆ qui est associée au dérivé de l'acide para-chlorophénoxyisobutyrique peut répondre à la formule :



dans laquelle R¹ est de l'hydrogène, R² est hydroxy, méthyle ou amino ou R¹ et R² représentent ensemble un atome d'oxygène.

Les principales substances de ce type sont la pyridoxine, la pyridoxamine et le pyridoxal.

La vitamine B₆ joue un rôle extrêmement complexe dans l'organisme et possède, de ce fait, des actions pharmacologiques multiples.

Elle intervient dans le métabolisme des glucides en facilitant et en accélérant la glycogénèse et la récupération musculaire. Elle agit en outre dans le métabolisme des protides où elle participe au processus de transamination et de dégradation des acides aminés.

Elle occupe enfin une place prépondérante dans le métabolisme des lipides et son rôle dans la prévention de

l'athérome expérimental n'est plus à démontrer.

Les essais ont montré que si les dérivés de l'acide para-chlorophénoxyisobutyrique, d'une part, et les substances à action vitaminique B₆, d'autre part, étaient doués
5 d'une bonne action hypocholestérolémiante et normolipémiante, leur association dans le médicament de l'invention produisait des effets nettement supérieurs à la simple addition des effets qu'ils exercent quand ils agissent seuls.

En d'autres termes, les deux constituants du
10 principe actif produisent une action synergique tout à fait inattendue.

Cette potentialisation des propriétés de l'acide clofibrique ou de ses dérivés et de la vitamine B₆ a été mise en évidence dans l'étude pharmacologique qui est rapportée ci-
15 après en même temps que l'étude toxicologique.

I - ETUDE TOXICOLOGIQUE

Elle a porté sur :

- a) la toxicité aiguë des dérivés de l'acide para-chlorophénoxyisobutyrique, des substances à action vitaminique B₆ et de leurs
20 associations, la DL 50/24h/Kg chez la souris est de 5 g (4 g pour le dérivé 2, et 1 g pour la pyridoxine.)
- b) la toxicité chronique
- c) la toxicité retardée
- d) la tolérance locale et générale
- e) les effets tératogènes possibles
- 25 et a permis de constater que l'association de l'invention ne présente pas de toxicité particulière par rapport à celle de ses constituants. Elle est parfaitement tolérée aussi bien par voie orale que parentérale ou rectale et ne produit aucune réaction locale ou générale.

30 II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

On a déterminé au cours de cette étude les variations des taux sanguins de cholestérol et des lipides sous l'effet des dérivés de l'acide para-chlorophénoxyisobutyrique, de la vitamine B₆ et de l'association de l'invention. Les essais ont
35 été effectués sur les lapins et les rats.

Les animaux sont répartis en plusieurs lots : le lot A sert de témoin normal; il a été nourri avec l'alimentation standard, et on ne lui a administré aucun médicament; le lot B, témoin ne reçoit qu'une alimentation enrichie en cholestérol.
40 Les autres lots traités reçoivent en outre journallement, pendant

15 jours : le lot C 200 mg/Kg d'acide clofibrique, le lot D 50 mg/Kg de vitamine B₆, le lot E 200 mg/Kg d'acide clofibrique et 50 mg/Kg de vitamine B₆.

Les résultats consignés dans le tableau suivant représentent les moyennes établies à l'intérieur de chaque lot composé de 40 animaux.

Le tableau I correspond aux essais effectués sur le rat.

Tableau I

10	(lots	cholestérol total	Kunkel phénol K1	Kunkel phénol K2	Burstein	triglycérides	phospholipides	lipides totaux
	(A	0,55 g	12 U.V.	18 U.V.	15 U.V.	0,31 g	1,62 g	2,95 g
15	(B	4,25 g	60 U.V.	76 U.V.	83 U.V.	1,40 g	4,20 g	10,40 g
	(C	2,60 g	39 U.V.	52 U.V.	62 U.V.	0,83 g	2,60 g	6,40 g
20	(D	4,00 g	54 U.V.	68 U.V.	72 U.V.	1,25 g	3,85 g	9,50 g
	(E	2,05 g	28 U.V.	32 U.V.	46 U.V.	0,62 g	2,10 g	5,95 g
25	(

Cette étude fait ressortir la nette potentialisation produite par le médicament de l'invention. Ainsi, dans le tableau suivant, son rapportés, pour différents éléments traduisant les dyslipémies, le pourcentages de diminution obtenus par rapport au lot témoin à l'intérieur de chaque lot. On peut constater que les effets produits par l'association de l'invention sont nettement supérieurs à l'addition de ceux que produisent les 2 principes actifs agissant séparément.

Tableau II

5	pourcentage de diminution des taux de				
		cholestérol total	triglycérides	phospholipides	lipides totaux
10	lot C	38,9	40,8	33,3	38,5
	lot D	5,7	10,8	8,4	8,7
15	lot E	51,8	55,7	50,0	57,2

les essais effectués sur les lapins conduisent
20 à des résultats tout à fait similaires.

L'étude pharmacologique qui vient d'être rap-
portée met en évidence l'intérêt de l'association de l'acide clo-
fibrique ou de ses dérivés et de la vitamine B₆ suivant l'invention.
En effet, les importantes propriétés hypocholestérolémiantes et
25 normolipémiantes de l'acide clofibrique et de ses dérivés se
trouvent accrues en présence de vitamine B₆ qui, par son rôle dans
le métabolisme hépatique, permet une meilleure utilisation de
l'acide clofibrique.

En raison de cette action synergique remarqua-
30 ble, le médicament de l'invention peut être administré utilement
en médecine humaine et vétérinaire.

Il peut être avantageusement formulé en associa-
tion avec un véhicule thérapeutiquement administrable, pour l'ad-
ministration par voie orale, sous forme de comprimés, comprimés
35 dragéifiés ou gélules.

Chaque dose unitaire peut avantageusement conte-
nir de 0,050 g à 0,500 g d'acide clofibrique ou d'un de ses dé-
rivés et de 0,025 g à 0,500 g de vitamine B₆, les doses adminis-
trables par 24 heures pouvant varier de 0,100 g à 3,00 g pour
40 l'acide clofibrique ou ses dérivés et de 0,050 g à 3,00 g pour la

vitamine B₆.

On donnera, ci-après, quelques exemples, non limitatifs, de formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

5 1 - COMPRIMES

	dérivé n° 5.....	0,300 g
	pyridoxine.....	0,150 g
	amidon.....	0,010 g
	dextrine.....	0,005 g
10	silice hydratée.....	0,005 g
	gélatine officinale.....	0,010 g
	stéarate du magnésium.....	0,002 g

2 - COMPRIMES DRAGEIFIES

15	dérivé n° 1.....	0,250 g] noyau
	pyridoxamine.....	0,250 g	
	amidon.....	0,005 g	
	lactose.....	0,015 g	
20	acide stéarique.....	0,010 g] enrobage
	gomme.....	0,010 g	
	talc.....	0,005 g	
	dextrine.....	0,002 g	
	erythrosine.....	Traces	
25	sucres blancs.....q.s.p..	1 comprimé dragéifié	

3 - GELULES

	dérivé n° 2.....	0,250 g
	pyridoxal.....	0,050 g
30	talc.....	0,010 g
	acide stéarique.....	0,005 g
	stéarate de magnésium.....	0,005 g

35 Les propriétés hypocholestérolémiantes et normolipémiantes du médicament de l'invention le rendent précieux en thérapeutique.

En effet, l'adjonction du facteur vitaminique B₆ confère au dérivé de l'acide clofibrique qui lui est associé, des effets plus rapides et plus intenses sur les taux sanguins de
40 cholestérol et des lipides, substances responsables de la cons-

titution des dépôts dans les artères ainsi que des troubles de la fibrinolyse et de la coagulation.

Il est indiqué dans la prévention et le traitement de la maladie athéromateuse associée ou non à des perturbations lipidiques telles que l'insuffisance coronarienne, les séquelles d'infarctus, l'hypertension artérielle, l'artérite des membres inférieurs et dans le traitement des perturbations lipidiques isolées telles que l'hypertriglycémie ou l'hyperlipémie et les rétinopathies diabétiques.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Médicament hypocholestérolémiant et normolipémiant comprenant à titre de principes actifs, de l'acide parachlorophénoxyisobutyrique et une substance à action vitaminique B₆, caractérisé en ce que le rapport en poids dudit acide à la substance va de 0,1 à 20 et mieux de 1 à 10 environ.

2. Médicament suivant la revendication 1, formulé en doses unitaires, caractérisé en ce que chaque dose renferme de 0,050 à 0,500 grammes dudit acide pour 0,025 à 0,500 grammes de vitamine B₆.

3. Procédé de traitement d'un malade atteint de la maladie athéromateuse éventuellement associée à des perturbations lipidiques, caractérisé en ce qu'il consiste à lui administrer de 0,100 à 3 grammes d'acide para-chlorophénoxyisobutyrique et de 0,050 à 3 grammes de substance à action vitaminique B₆ sous la forme du médicament des revendications précédentes.

4. Procédé de traitement d'un malade atteint de la maladie athéromateuse éventuellement associée à des perturbations lipidiques, qui consiste à lui administrer de 0,100 à 3 grammes d'acide para-chlorophénoxyisobutyrique par 24 heures, caractérisé en ce qu'il consiste à lui administrer dans le même temps de 0,050 à 3 grammes de substance à action vitaminique B₆.

(sept pages)

Par procuration de :
Société dite : Centre d'Etudes pour
l'Industrie Pharmaceutique.

Le Mandataire :
CABINET de CARSALADE du PONT
A. Lourié & X. Flechner